

脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットの腎における細胞増殖

著者	山本 和正
発行年	1996-03-22
URL	http://hdl.handle.net/10422/2340

氏名・（本籍）	山 本 和 正（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第232号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成8年3月22日
学位論文題目	脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットの腎における細胞増殖
審査委員	主査 教授 吉 川 隆 一 副査 教授 狭 間 章 忠 副査 教授 木之下 正 彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

高血圧性腎病変の発生病理を明かにするため、高血圧ラットの腎の細胞増殖性変化に注目し、その分布の概略を知ることが目的とした。

〔方 法〕

8、12、18、24週齢の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）、および対照として同週齢の Wister Kyoto ラット（WKY）を用いた。屠殺前日に、5-bromo-2'-deoxyuridine（BrdU）腹腔内投与を行った。右腎を摘出、4 μ m厚パラフィン切片について、HE染色、PAS法、Azan 染色およびPTAH染色を施行した。また、抗 BrdU 抗体、抗 α -actin 抗体を用いた免疫組織化学を行った。単位面積（mm²）あたり BrdU 陽性細胞数を labeling index として、皮質においては 1) 糸球体、2) 尿細管および集合管、3) 動脈、4) その他の間質、髄質においては a) 尿細管および集合管、b) 間質毎に計測した。

〔結 果〕

1) 組織学的にSHRSPの腎には細動脈の同心円様の細胞増生、フィブリノイド壊死、尿細管の拡張、上皮の萎縮、糸球体の萎縮、間質の浮腫および線維化が認められた。2) BrdU 実験で、SHRSPの腎構成細胞全体の増殖率は、8週齢の動物を除き、対照のWKYのそれに比べ高く、24週齢では両者に有意差があった。3) SHRSPの尿細管系の BrdU 標識細胞の増加が全構成細胞全体の細胞増殖の主体をなしている。尿細管系の上皮の標識は拡張した尿細管に多く認められ、また同一ネフロンに多数集合して見られる。4) SHRSPの腎動脈系には12週齢より対照に比べ増殖率の増加があり、細動脈のPN様変化における BrdU 標識細胞は内皮細胞、中膜筋細胞および外膜の線維芽細胞に認められた。PN様変化は血管内腔の狭窄、閉塞を伴っていた。5) SHRSPの腎皮質の間質に細胞増殖の亢進があり、これは浮腫の存在する部位に多く認められた。6) 糸球体にもごく軽度の増殖の亢進の傾向があったが、有意差はなかった。

〔考 察〕

SHRSPの腎で最も著明な特徴的所見は細動脈の同心円様の細胞増生である。この変化は内腔の狭窄、閉塞を伴い、輸入細動脈にこの変化が出現するため糸球体、さらにそれより栄養されている皮質の虚血が起こり、二次的な腎の変化を引き起こす。本研究で、血管壁の肥厚に関与している増殖細胞は、平滑筋であることが明かとなった。また、血管周囲線維芽細胞も増殖を示し、同心円様変化に関与している。これらの細胞増殖には、内皮細胞、中膜平滑筋細胞のPDGF産生の上昇の関与、付着した血小板のPDGFの関与、また、内皮の障害による透過性亢進に基づく血液中の増殖因子の関与の可能性が考えられる。

本実験で、SHRSPの腎細動脈において BrdU 標識が筋層、外膜に出現する時期に、内皮細胞においても BrdU 標識が認められ、また、他臓器にも動脈内皮細胞の増殖促進が早期から起こることが報告されている。これは内皮の障害に対する再生反応の亢進と考えられる。細動

脈壁細胞の増生に伴いフィブリノイド壊死が起こるが、これは内皮細胞障害による血液透過性亢進を示す所見である。血中の増殖因子としては、アンジオテンシンⅡがその候補の一つにあげられる。

本研究では、SHRSPの腎において、拡張した尿細管上皮に多数の BrdU 標識細胞が見られたのは特徴的所見である。この細胞増殖の原因としては拡張による細胞の伸展刺激、contact inhibition の消失が考えられる。管腔内のなんらかの増殖因子の増加も疑われる。また、血管から間質に増殖因子、あるいは線維芽細胞由来の増殖因子なども考慮に入れなければならない。

間質の線維化の原因として、これまで、血管病変に基づく虚血が考えられているが、血管腔の狭窄のまだない幼若ラットでも血管周囲、間質に浮腫変化が認められ、同部に多数の BrdU 標識を伴っているため、浮腫あるいはそれに伴う増殖性因子の関与が強く疑われる。

有意差はなかったものの、この研究でSHRSPの糸球体には幼若期と血管変化の強い時期に増殖性変化が観察された。幼若期では、糸球体の毛細血管に高血圧が作用することにより、内皮の障害、透過性亢進、浮腫性変化が起こることが BrdU 標識の増加につながるものと思われる。また、血管病変が進行すると虚血性変化に基づく障害が BrdU 標識の増加を来すものと考えられる。その中間に当たる18週齢ではSHRSPとWKYの間に標識率の差はなく、2相性を示している。

[結 論]

SHRSPの細胞増殖は、早期（12週齢、18週齢）では皮質の動脈において、顕著であり、加齢（24週齢）とともにその他の部位にも波及する。すなわち、高血圧性腎病変における細胞増殖は、高血圧確立とともに細小動脈に始まり、その細胞増殖、壁肥厚によっておこる狭窄、透過性亢進に基づき、皮質では尿細管集合管系、間質、髄質では尿細管集合管系で細胞障害と再生が起こっているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

悪性高血圧症における腎病変の成立機序を明かにする目的で、本研究は悪性高血圧症のモデル動物である脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）の腎変化を組織学的に、また腎における細胞増殖を bromo-deoxyuridine（BrdU）を用いた免疫組織化学により経時的に検討したものである。

結果は以下の通りであった。

1) SHRSPの腎に見られた特徴的所見は、フィブリノイド壊死と内腔の狭窄を伴う細動脈の同心円状細胞増殖、コロイド様物質の貯留を伴う尿細管の拡張、間質の浮腫と線維増生および糸球体の萎縮であった。

2) 細動脈の同心円状細胞増殖変化の主な構成細胞は中膜平滑筋細胞および血管周囲の線維芽細胞であり、BrdU 標識がこれらの細胞に多数認められ、血管内皮細胞には早期より BrdU 標識がみられた。また、動脈への標識は尿細管、間質のそれよりも早期に認められた。

3) 成熟SHRSPの尿細管、特に皮質では、対照の正常血症ラットに比べて有意に多数の BrdU 標識細胞が認められた。特に、拡張した尿細管において BrdU 標識は限局性に増加を示し、拡張尿細管は線維化の部位に一致して認められた。しかし、コロイド様物質の貯留を伴う拡張尿細管に標識は少なかった。

4) 間質の BrdU 標識の上昇は浮腫状の血管周囲より始まっており、また、浮腫状のその他の間質部位にも BrdU 標識が多く認められ、その部位に一致して線維化が生じていた。

以上の結果から、悪性高血圧症の腎病変は細小動脈に始まり、細動脈の内腔の狭窄に基づく虚血と共に、BrdU 標識で暗示される内皮細胞障害に基づく血管透過性亢進が腎における病変の発生に重要な役割をはたしていることを示唆するもので、悪性高血圧症の腎病変の成立機序の解明に寄与するところが大きく、博士（医学）の学位授与に値するものと考えられる。